

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/064378 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 257/18,
A61K 31/165, 31/33, C07D 295/12

(74) Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar usw.; Boeters &
Bauer, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01012

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. Januar 2003 (31.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 04 072.9 31. Januar 2002 (31.01.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT
FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE [DE/DE];
Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ECKL, Robert
[DE/DE]; Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).
SCHABBERT, Silke [DE/DE]; Gmunder Str. 37 - 37a,
81379 München (DE). FUCHS, Thilo [DE/DE]; Gmunder
Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

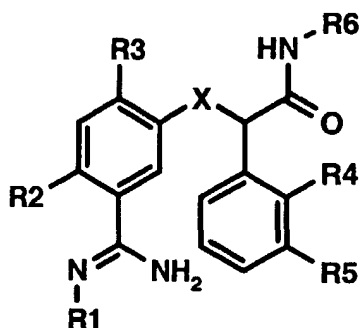
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS THAT INHIBIT FACTOR XA ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN, DIE FAKTOR XA-AKTIVITÄT INHIBIEREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I) or to the pharmaceutically acceptable salts, solvates, hydrates or pharmaceutically acceptable formulations thereof. The inventive compounds can be used to inhibit factor Xa and to prevent and/or treat thrombolytic disorders.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmazeutisch akzeptable Formulierung derselben. Diese Verbindungen können zur Hemmung von Faktor Xa und zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thrombolytischen Erkrankungen verwendet werden.

WO 03/064378 A2

Neue Verbindungen, die Faktor Xa-Aktivität inhibieren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit blutgerinnungshemmender Wirkung (sogenannte Antikoagulantien) sowie ihre pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese als Wirkstoff enthalten, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen sowie deren Verwendung zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen. Diese Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen stellen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomere dieser Verbindungen und Salze.

15

Thromboembolytische Erkrankungen beruhen auf einer erhöhten Blutgerinnungsneigung bei Personen mit Risikofaktoren, wie z.B. größeren Operationen, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten, Fettleibigkeit, Blutfett-Stoffwechselstörungen, Infektionen mit gramnegativen Organismen, Krebs und höherem Alter.

Venöse Thrombosen können dazu führen, daß das von der betroffenen Vene entsorgte Gewebe ein Ödem oder eine Entzündung entwickelt. Thrombose einer tieferliegenden Vene (sogenannte „Deep Vein Thrombosis“) kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Lungenembolie führen. Arterielle Thrombose kann zur ischämischen Nekrose des von der betroffenen Arterie versorgten Gewebes führen, wie z.B. zu myokardialen Infarkt im Falle einer betroffenen Herzkranzarterie. Weitere thromboembolytische Erkrankungen sind z.B. Arteriosklerose, Apoplexie (Schlaganfall), Angina pectoris, Claudicatio intermittens.

35 Unter normalen physiologischen Bedingungen schützt die natürliche Blutgerinnung vor größerem Blutverlust aus einem

beschädigten Blutgefäß. Bei der Blutgerinnung erfolgt eine Umwandlung des flüssigen Blutes in den Blutkuchen, eine gallertartige Masse, die die Abdichtung verletzter Blutgefäße durch Pfropfbildung bewirkt. Dabei erfolgt die Umwandlung des im Plasma vorhandenen löslichen Fibrinogens in den faserig-gallertartigen Gerinnungsstoff, das Fibrin, in einem mehrstufigen Prozeß, der sogenannten Blutgerinnungskaskade.

Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Wegen der Aktivierung der Blutgerinnung. Der intrinsische Blutgerinnungsweg wird eingeleitet, wenn Blut mit unphysiologischen Oberflächen in Berührung kommt. Der extrinsische Blutgerinnungsweg wird durch die Verletzung von Blutgefäßen eingeleitet. Beide Blutgerinnungswege münden in einem gemeinsamen Weg, in dem der Blutgerinnungsfaktor X, eine Serin-Proteinase, in seine aktive Form (Faktor Xa) überführt wird. Faktor Xa bewirkt zusammen mit Faktor Va und Ca^{2+} im sogenannten Prothrombinasekomplex, daß Prothrombin in Thrombin überführt wird, welches seinerseits durch Abspaltung von Peptiden aus Fibrinogen Fibrin-Monomere freisetzt, die in der Lage sind, zu Fibrinfasern zu koagulieren. Durch den Faktor XIII kommt es schließlich zur Quervernetzung und somit Stabilisierung der Fibrinfasern.

Antikoagulantien kommen sowohl zur Vorbeugung als auch zur Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen zum Einsatz. Man unterscheidet bei den Antikoagulantien im engeren Sinne das sofort wirksame Heparin, welches direkt bestimmte Faktoren der Blutgerinnung hemmt, von den Vitamin K-Antagonisten (z.B. Coumarin-Derivate). Letztere hemmen die von der Anwesenheit von Vitamin K abhängige Produktion bestimmter Gerinnungsfaktoren in der Leber und setzen mit ihrer Wirkung erst langsam ein. Weitere gerinnungshemmende Mittel sind die Fibrinolytika, die eine direkte oder indirekte Aktivierung des fibrinolytischen Systems hervorrufen, und

Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure. Ein seltener eingesetztes Verfahren ist die Senkung des Fibrinogenspiegels im Blut durch das Enzym Ancrod. Das Ziel der Anwendung gerinnungshemmender Mittel ist, die Entstehung eines gefäßverschließenden Blutgerinnsels zu verhindern oder auch es nach seiner Bildung wieder aufzulösen.

Die oben genannten Antikoagulantien im engeren Sinne, d.h. Heparin und Vitamin K-Antagonisten, weisen Nachteile auf. Beim Heparin unterscheidet man unfraktioniertes Heparin (UFH) und Heparin mit niedrigem Molekulargewicht (LMWH). Nachteilig bei UFH ist die Tatsache, daß es in der Regel intravenös verabreicht werden muß, eine variierende blutgerinnungshemmende Wirkung aufweist und somit häufige Überwachungen des Patienten und Dosisanpassungen erforderlich macht. LMWH kann zwar in konstanter, unüberwachter Dosierung subkutan zum Einsatz kommen, weist aber aufgrund seiner geringen Kettenlänge eine gegenüber UFH stark verringerte Wirkung auf.

Die Vitamin K-Antagonisten wie z.B. Warfarin zeigen - vermutlich genetisch bedingt - eine von Patient zu Patient unterschiedliche Wirksamkeit. Neben dem oben erwähnten langsamen Einsetzen der Wirkung ist dies mit dem Nachteil verbunden, daß die Patienten überwacht werden müssen und eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist.

Weitere bekannte Antikoagulantien gehören der Gruppe der Thrombin-Inhibitoren an. Aktuelle Übersichten der einschlägigen Forschungstätigkeiten auf diesem Gebiet finden sich z.B. bei Jules A. Shafer, Current Opinion in Chemical Biology, 1988, 2: 458-485, Joseph P. Vacca, Current Opinion in Chemical Biology, 2000, 4: 394-400 sowie Fahad Al-Obeidi und James A. Ostrem, DDT, Bd. 3, Nr. 5, Mai 1998: 223-231.

Ein entscheidender Nachteil der Thrombin-Inhibitoren besteht darin, daß zur Erzielung der gewünschten Wirkung eine derartig starke Unterdrückung der Thrombin-Aktivität in vivo erforderlich ist, daß sich die Blutungsneigung erhöhen
5 kann, was die Dosierung erschwert.

Demgegenüber bewirken Faktor Xa-Inhibitoren eine Unterdrückung der Neubildung von Thrombin aus Prothrombin, während sie eine vorhandene Thrombin-Aktivität, die für eine
10 primäre Hämostase erforderlich ist, nicht beeinträchtigen.

Die Wirkungs- und Nebenwirkungsspektren dieser Faktor Xa-Inhibitoren sind zum Teil noch nicht vollständig untersucht.

15

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung neuer Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften, insbesondere blutgerinnungshemmender Wirkung.

20 Genauer gesagt bestand die Aufgabe in der Bereitstellung neuer Faktor Xa-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit, verringerter Nebenwirkung und/oder erhöhter Selektivität. Zudem sollten geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt werden. Diese Verbindungen bzw. Zusammensetzungen sollten parenteral oder oral, insbesondere oral
25 verabreichbar sein.

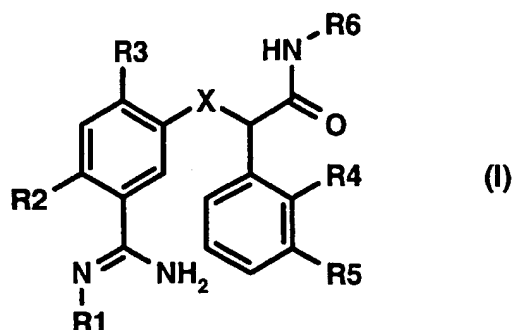
Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung dieser
30 neuen Verbindungen.

Des weiteren sollten diese neuen Verbindungen zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen geeignet sein.

35

Die vorliegende Erfindung beschreibt blutgerinnungshemmende Verbindungen, deren pharmakologisch akzeptable Salze bzw. Solvate und Hydrate und Formulierungen, die neu sind, eine hohe Aktivität und Selektivität aufweisen und die oral
5 verabreicht werden können. Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomeren dieser Verbindungen und Salze. Die besagten Verbindungen und Salze können auch ihrerseits Pro-Drugs sein, die erst durch Metabolisierung aktiviert werden.
10 Ebenfalls beschrieben werden pharmazeutische Zusammensetzungen, die die besagten Verbindungen bzw. Salze etc. als Wirkstoff enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung
15 der allgemeinen Formel (I):



worin

20

R1 ein Wasserstoffatom, eine Heteroalkyl-, eine Heteroaralkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Hydroxy- oder eine Alkyloxygruppe, R2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder R1 und R2 zusammen Teil eines 5- oder 6-
25 gliedrigen Rings sind;

R3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Amino-, eine Alkylamino-, eine Dialkylaminogruppe oder ein Halogenatom ist;

R4 und R5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-,
5 Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl-, ein Heteroaralkylrest oder eine Glycosyloxygruppe sind;

R6 eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine
10 Arylgruppe ist, wobei R6 keine Gruppe der Formel $-\text{CHR}_8-\text{CO}-\text{NR}_9\text{R}_9'$ ist, wobei R8, R9 und R9' unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder R9 und R9' zusammen Teil eines
15 Heterocycloalkyl- oder Heteroarylringssystems sind und

X eine Gruppe der Formel NR_7 , O, S, SO, SO_2 , SO_2NH , PO_2NH , CH_2 , CHMe oder CO ist, wobei R7 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder eine Aralkylgruppe ist.

20

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

25 Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel (I) ausgeschlossen, bei denen R6 eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe ist, wobei R6 keine Gruppe der Formel $-\text{CO}-\text{CHR}_8\text{NR}_9\text{R}_9'$ ist, wobei R8, R9 und R9'
30 unabhängig voneinander eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder R9 und R9' zusammen Teil eines Heterocycloalkyl- oder Heteroarylringssystems sind.

35

Verbindungen der Formel (I) enthalten aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren
5 Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder zumindest teilweise ungesättigte (z. B. Alkenyl, Alkynyl), geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die
10 1 oder 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 oder 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

15 Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z.
20 B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-,
25 Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine
30 Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-, Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z.
B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B.
35 Methylcarboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl) cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff) und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Hetero-

cycloalkyl-Ringsysteme umfassen, z.B. die Tetrahydroisochinolinylnyl-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

5 Die Ausdrücke Alkyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl sowie der Ausdruck "substituiert" beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) solcher Gruppen durch Fluor-,
10 Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind (bevorzugt F, Cl oder OH). Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl- (bevorzugt Methyl-), Heteroalkyl- (bevorzugt Methoxy-), Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-
15 , Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

Die Ausdrücke Alkylen, Heteroalkylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Arylen, Heteroarylen, Heteroarylalkylen
20 und Aralkylen beziehen sich auf zweifach substituierte Alkyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl- und Aralkyl-Gruppen, d.h. auf Gruppen, die mindestens zwei andere Substituenten als H tragen.

25 Im Kontext der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Ausdruck "Glycosyloxy-Gruppe" auf ein über eine α - oder β -O-glycosidische Bindung gebundenes Saccharid, insbesondere ein Monosaccharid, vorzugsweise Glucose oder Fructose.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₁ ein Wasserstoffatom ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen
35 Formel (I), worin X eine Gruppe der Formel NR₇ ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₂ ein Wasserstoffatom ist.

- 5 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist.

- Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel
10 (I), worin R₄ ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -OCH₂COOCH₃, -COOH, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist. Besonders bevorzugt ist R₄ eine β -D-Glucosyloxy-Gruppe.

- 15 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₅ ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -OCH₂COOCH₃, -COOH, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist. Besonders bevorzugt ist R₅ ein Wasserstoffatom.

20

- Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₆ eine Gruppe der Formel -A-NR₁₀R₁₁ ist, wobei A eine Alkylen-, Heteroalkylen-, Cycloalkylen-, Arylen-, Heteroarylen-, Heterocycloalkylen-, Heteroarylalkylen- oder
25 Aralkylengruppe ist und R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest oder zusammen Teil eines Heterocycloalkylringsystems sind.

30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A ein para-Phenyl ist und R₁₀ und R₁₁ Teil eines 5- oder 6- gliedrigen Heterocycloalkylrings sind.

35

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₆ ein para substituierter Phenylring ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R₇ ein Wasserstoffatom ist.

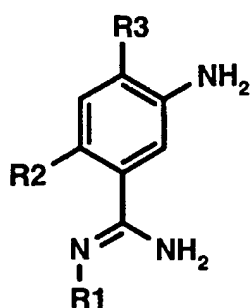
10

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten.

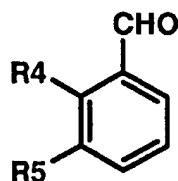
Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) über eine Multikomponentenreaktion hergestellt werden (A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. 2000, 112, 3300-3344),
5 wobei die Reste wie oben definiert sind. Dabei wird bevorzugt eine Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel (bevorzugt einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser) gelöst und gegebenenfalls gerührt
10 (bevorzugt 30 min bei Raumtemperatur). Anschliessend wird eine Verbindung der Formel (IV) zugegeben und gegebenenfalls weiter gerührt (bevorzugt 15 min bei Raumtemperatur). Das gegebenenfalls vorhandene Lösungsmittel wird anschliessend bevorzugt im Vakuum
15 entfernt. Die dabei hergestellten Verbindungen können mittels HPLC gereinigt sowie in die einzelnen Stereoisomere getrennt werden. Bei den auf diese Weise erhaltenen Verbindungen wurde gefunden, daß sowohl die Verbindungen der Formel (I) mit (R)-Konfiguration an der Phenylglycin-
20 einheit als auch die entsprechenden (S)-konfigurierten Verbindungen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren sind, wobei die (S)-konfigurierten Verbindungen bei gleicher Substitution etwas bessere inhibitorische Eigenschaften besitzen. Bevorzugt werden erfindungsgemäß also
25 Verbindungen der Formel (I) mit (S)-Konfiguration, wobei auf Verbindungen mit (R)-Konfiguration sehr gute inhibitorische Eigenschaften besitzen und ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind.



(II)



(III)



(IV)

Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zur Hemmung von Faktor Xa-Aktivität, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor X_a-Aktivität vermittelt werden, und insbesondere von venösen Thrombosen, Ödemen oder Entzündungen, von „Deep Vein Thrombosis“, Lungenembolien, thromboembolytischen Komplikationen nach größeren Operationen, bei der Gefäßchirurgie, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten etc., von arteriellen Thrombosen, insbesondere der Herzkranzgefäße bei myokardialen Infarkt sowie Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Claudicatio intermittens verwendet werden, um nur einige Indikationen zu nennen.

Allgemein sollen, wie eingangs erwähnt wurde, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine möglichst hohe Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa bei möglichst hoher Selektivität aufweisen. Die Selektivität wurde im vorliegenden Fall durch Vergleich der Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa sowie Trypsin und Thrombin (zwei weiteren Serinproteinasen) abgeschätzt.

Wie oben erwähnt, liegt die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzep-

tablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

- 5 Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen
10 Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder
15 harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe,
20 überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel,
25 Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung
30 von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B.
35 pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und

Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen eingesetzt werden wie z.B. Warfarin etc.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0,1 µg bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 0,5 bis 4 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

Die tägliche Dosis kann beispielsweise in 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen verabreicht werden. Auch ist es möglich, die Dosis für eine Woche als Einzeldosis zu verabreichen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen. Die Stereochemie von 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy entspricht der von β-D-Glucose.

30

Beispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

1 mmol Amin (II) und 1 mmol Aldehyd (III) werden in 20 ml Acetonitril/Wasser (Mischungsverhältnis von 1:0 bis 1:1) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 mmol

Isonitril (IV) zugegeben und weitere 15h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

- 5 BEISPIEL 1: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$ (604.5882)

10 ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

BEISPIEL 2: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

15

$C_{29}H_{32}N_4O_9$ (580.5998)

ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

- 20 BEISPIEL 3: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{28}H_{37}N_5O_8$ (571.6358)

ESI-TOF-MS: 572 [M+H]

25

BEISPIEL 4: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-phenoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

- 30 $C_{33}H_{34}N_4O_8$ (614.6609)

ESI-TOF-MS: 615 [M+H]

- 35 BEISPIEL 5: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,3-diphenyl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{36}H_{40}N_4O_7$ (640.7428)

ESI-TOF-MS: 641 [M+H]

BEISPIEL 6: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-phenoxy-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{33}H_{34}N_4O_8$ (614.6609)

ESI-TOF-MS: 615 [M+H]

10

BEISPIEL 7: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

15

$C_{34}H_{36}N_4O_8$ (628.6880)

ESI-TOF-MS: 629 [M+H]

BEISPIEL 8: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{31}H_{37}N_5O_8$ (607.6692)

ESI-TOF-MS: 608 [M+H]

BEISPIEL 9: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-benzoyl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{34}H_{34}N_4O_8$ (626.6721)

ESI-TOF-MS: 627 [M+H]

BEISPIEL 10: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-benzoyl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

35

$C_{34}H_{34}N_4O_8$ (626.6721)

ESI-TOF-MS: 627 [M+H]

BEISPIEL 11: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-tert-butyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{32}H_{40}N_4O_7$ (592.6982)

ESI-TOF-MS: 593 [M+H]

BEISPIEL 12: 2-(2-Hydroxy-5-carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{31}H_{37}N_5O_9$ (623.6686)

ESI-TOF-MS: 624 [M+H]

BEISPIEL 13: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-methoxy-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{34}N_4O_8$ (566.6163)

ESI-TOF-MS: 567 [M+H]

BEISPIEL 14: N-(4-Acetyl-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{32}N_4O_8$ (564.6004)

ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

BEISPIEL 15: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$ (604.5882)

ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

BEISPIEL 16: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-cyclohex-
1-enyl-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-
tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5

$C_{29}H_{38}N_4O_7$ (554.6488)

ESI-TOF-MS: 555 [M+H]

BEISPIEL 17: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(3,4-
10 dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-
hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{31}H_{38}N_4O_9$ (610.6699)

ESI-TOF-MS: 611 [M+H]

15

BEISPIEL 18: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-
morpholin-4-yl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-
hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20

$C_{28}H_{39}N_5O_8$ (573.6517)

ESI-TOF-MS: 574 [M+H]

BEISPIEL 19: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-
trifluoromethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-
25 hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{31}F_3N_4O_7$ (604.5882)

ESI-TOF-MS: 605 [M+H]

BEISPIEL 20: N-[1-(4-Bromo-phenyl)-ethyl]-2-(3-
30 carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-
hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

$C_{29}H_{33}BrN_4O_7$ (629.5130)

35

ESI-TOF-MS: 630 [M+H]

BEISPIEL 21: N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 C₂₉H₃₂N₄O₉ (580.5998)
ESI-TOF-MS: 581 [M+H]

• BEISPIEL 22: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-phenyl-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

 C₃₀H₃₆N₄O₇ (564.6440)
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

15 BEISPIEL 23: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,5-dimethyl-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

 C₃₀H₃₆N₄O₇ (564.6440)
20 ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

BEISPIEL 24: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-cyano-phenyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 C₂₈H₂₉N₅O₇ (547.5726)
ESI-TOF-MS: 548 [M+H]

BEISPIEL 25: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3,4-dichloro-benzyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

 C₂₈H₃₀Cl₂N₄O₇ (605.4799)
ESI-TOF-MS: 606 [M+H]

35

BEISPIEL 26: N-(3-Acetyl-phenyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 C₂₉H₃₂N₄O₈ (564.6004)
ESI-TOF-MS: 565 [M+H]

BEISPIEL 27: 2-(3-Carbamidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-N-(1,2,2-trimethyl-propyl)-acetamid

 C₂₇H₃₈N₄O₇ (530.6265)
ESI-TOF-MS: 531 [M+H]

15 BEISPIEL 28: N-Allyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

20 C₂₄H₃₀N₄O₇ (486.5293)
ESI-TOF-MS: 487 [M+H]

BEISPIEL 29: N-(3-Butoxy-propyl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 C₂₈H₄₀N₄O₈ (560.6530)
ESI-TOF-MS: 561 [M+H]

30 BEISPIEL 30: 2-(3-Carbamidoyl-phenylamino)-N-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

 C₃₁H₄₂N₄O₇ (582.7030)
35 ESI-TOF-MS: 583 [M+H]

BEISPIEL 31: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-furan-2-ylmethyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 C₂₆H₃₀N₄O₈ (526.5510)
ESI-TOF-MS: 527 [M+H]

BEISPIEL 32: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(3-isopropoxy-propyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

 C₂₇H₃₈N₄O₈ (546.6259)
ESI-TOF-MS: 547 [M+H]

15 BEISPIEL 33: 3-{2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetyl-amino}-propionsäure ethylester

 C₂₆H₃₄N₄O₉ (546.5823)
20 ESI-TOF-MS: 547 [M+H]

BEISPIEL 34: N-tert-Butyl-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

25 C₂₅H₃₄N₄O₇ (502.5723)
ESI-TOF-MS: 503 [M+H]

BEISPIEL 35: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-pyridin-4-ylmethyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

 C₂₇H₃₁N₅O₇ (537.5774)
ESI-TOF-MS: 538 [M+H]

BEISPIEL 36: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-methyl-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

5 C₂₂H₂₈N₄O₇ (460.4911)
ESI-TOF-MS: 461 [M+H]

BEISPIEL 37: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(1,3-dimethyl-butyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10

C₂₇H₃₈N₄O₇ (530.6265)
ESI-TOF-MS: 531 [M+H]

15 BEISPIEL 38: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-2-phenyl-acetamid

C₂₅H₂₇N₅O₂ (429.5262)
ESI-TOF-MS: 430 [M+H]

20

BEISPIEL 39: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-2-phenyl-N-(2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-acetamid

C₂₈H₂₃F₃N₄O (488.5169)
25 ESI-TOF-MS: 489 [M+H]

BEISPIEL 40: N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-2-phenyl-acetamid

30 C₂₇H₃₁N₅O (441.5810)
ESI-TOF-MS: 442 [M+H]

BEISPIEL 41: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[4-(morpholin-4-carbonyl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid

35

C₂₆H₂₇N₅O₃ (457.5368)

ESI-TOF-MS: 458 [M+H]

BEISPIEL 42: {2-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure

5

$C_{27}H_{29}N_5O_5$ (503.5627)

ESI-TOF-MS: 503 [M+H]

BEISPIEL 43: {3-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure

10

$C_{27}H_{29}N_5O_5$ (503.5627)

ESI-TOF-MS: 503 [M+H]

BEISPIEL 44: {2-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure methylester

15

$C_{28}H_{31}N_5O_5$ (517.5898)

20

ESI-TOF-MS: 518 [M+H]

BEISPIEL 45: {3-[(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-(4-morpholin-4-yl-phenylcarbamoyl)-methyl]-phenoxy}-essigsäure methylester

25

$C_{28}H_{31}N_5O_5$ (517.5898)

ESI-TOF-MS: 518 [M+H]

BEISPIEL 46: {2-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure methylester

30

$C_{31}H_{28}N_4O_5$ (536.5926)

ESI-TOF-MS: 537 [M+H]

35

BEISPIEL 47: {3-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure methylester

5 C₃₁H₂₈N₄O₅ (536.5926)
ESI-TOF-MS: 537 [M+H]

BEISPIEL 48: {2-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure
10 C₃₀H₂₆N₄O₅ (522.5655)
ESI-TOF-MS: 523 [M+H]

BEISPIEL 49: {3-[(4-Benzoyl-phenylcarbamoyl)-(3-carbamimidoyl-phenylamino)-methyl]-phenoxy}-essigsäure
15 C₃₀H₂₆N₄O₅ (522.5655)
ESI-TOF-MS: 523 [M+H]

BEISPIEL 50: (2-[(3-Carbamidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl]-phenoxy)-essigsäure methylester
20 C₂₉H₃₁N₅O₆ (545.6003)
25 ESI-TOF-MS: 546 [M+H]

BEISPIEL 51: (3-[(3-Carbamidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl]-phenoxy)-essigsäure methylester
30 C₂₉H₃₁N₅O₆ (545.6003)
ESI-TOF-MS: 546 [M+H]

BEISPIEL 52: (2-[(3-Carbamidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl]-phenoxy)-essigsäure
35

$C_{28}H_{29}N_5O_6$ (531.5732)

ESI-TOF-MS: 532 [M+H]

5 BEISPIEL 53: (3-((3-Carbamimidoyl-phenylamino)-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenylcarbamoyl]-methyl)-phenoxy)-essigsäure

$C_{28}H_{29}N_5O_6$ (531.5732)

10 ESI-TOF-MS: 532 [M+H]

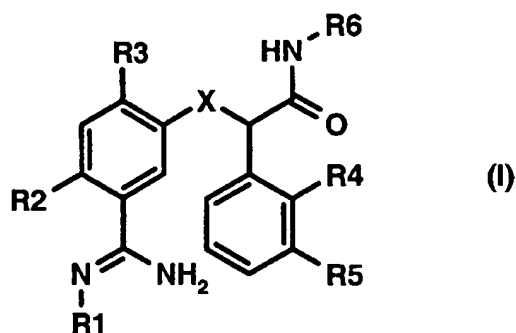
Um die Inhibierungswirkung gegenüber der Faktor Xa-Aktivität zu zeigen, wurden chromogene Peptid-Substrate
15 verwendet. Die Hemmung der amidolytischen Aktivität von Faktor Xa durch die oben beschriebenen Verbindungen wurde wie folgt gezeigt. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur in Mikrotiterplatten durchgeführt. Die Verbindungen wurden in Dimethylsulfoxid aufgelöst und 5 μ l dieser Lösung wurden
20 zu einer 1 nM Lösung von humanem rekombinantem Faktor Xa (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA) in einem Puffer (pH: 8,0 und unter Verwendung von 50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 0,1 % PEG 6000 und 0,05 % Tween 80) gegeben. Schließlich wurden 200 μ M N-Methoxycarbonyl-D-
25 norleucyl-glycyl-L-arginin-4-nitranilidacetat (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) in Puffer zugesetzt und die Hydrolyse des Substrats mit einem Spektralphotometer Spectra Flour Plus (Tecan, Crailsheim, Deutschland) über einen Zeitraum von 20 min verfolgt. Die Berechnung der
30 IC_{50} -Werte erfolgte mit Hilfe des Programms "GraFit 4" der Firma Erithacus Software Ltd. (Staines, Middlesex, UK). Unter der Annahme, dass die Kinetik eine kompetitive Inhibition aufweist, konnte der K_i -Wert nach der Cheng-Prusoff-Gleichung: $K_i = IC_{50}/(1+[S]/K_m)$ bestimmt werden
35 (Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology 1973, 22: 3099-3108). Das selbe Verfahren aber unter Verwendung von

Tosyl-glycyl-prolyl-lysine-4-nitranilidacetat als Substrat in Hepes-Puffer (pH 7.8), wurde zur Bestimmung der Hemmung der proteolytischen Aktivität von rekombinanter humaner Tryptase (Promega, Madison, WI, USA) durch die besagten 5 Verbindungen verwendet.

Die IC_{50} Werte der oben genannten Beispiele liegen im Bereich von 1 nM bis 1 μ M.

Patentansprüche

5 1. Verbindungen der Formel (I):



10 worin

10

R1 ein Wasserstoffatom, eine Heteroalkyl-, eine Heteroaralkyl-, eine Heterocycloalkyl-, eine Hydroxy- oder eine Alkyloxygruppe, R2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder R1 und R2 zusammen Teil eines 5- oder 6-gliedrigen Rings sind;

15

R3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine Alkyloxy-, eine Amino-, eine Alkylamino-, eine Dialkylaminogruppe oder ein Halogenatom ist;

20

R4 und R5 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppe, ein Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl-, ein Heteroaralkylrest oder eine Glycosyloxygruppe sind;

25

R6 eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-,

oder eine Arylgruppe ist, wobei R6 keine Gruppe der Formel $-\text{CHR}_8-\text{CO}-\text{NR}_9\text{R}_9'$ ist, wobei R8, R9 und R9' unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Heteroaralkyl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, oder eine Arylgruppe sind oder R9 und R9' zusammen Teil eines Heterocycloalkyl- oder Heteroarylringssystems sind und

X eine Gruppe der Formel NR7, O, S, SO, SO₂, SO₂NH, PO₂NH, CH₂, CHMe oder CO ist, wobei R7 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder eine Aralkylgruppe ist.

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R1 ein Wasserstoffatom ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin R2 ein Wasserstoffatom ist.
4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R4 ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -COOH, -OCH₂COOCH₃, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R4 eine β -D-Glucosyloxy-Gruppe ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R5 ein Wasserstoffatom, eine -OH, -OCH₂COOH, -COOH, -OCH₂COOCH₃, C₁-C₄-Alkyloxy-, eine Glycosyloxy-Gruppe oder ein Halogenatom ist.
- 5 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R5 ein Wasserstoffatom ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin X
10 eine NH-Gruppe ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 9 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.
- 15 11. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Hemmung von Faktor Xa.
- 20 12. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen,
25 oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden.
13. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis
30 10 zum Einsatz bei der Gefäßchirurgie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC/EP 03/01012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C257/18 A61K31/165 A61K31/33 C07D295/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 057236 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 25 July 2002 (2002-07-25) abstract; pages 37-47,51,54,55,66,67,80; claims 1-15	1-13
X	WO 01 70678 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); GLEITZ JOHANNES (DE); JURAS) 27 September 2001 (2001-09-27) claims 1-8; tables 1-3,5	1-13
Y	page 18	1-13
X	WO 01 62717 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 30 August 2001 (2001-08-30) claims 1-9; tables 1-6	1-13
Y	table 7	1-13
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2003

Date of mailing of the international search report

24.09.2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01012

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 078 917 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28 February 2001 (2001-02-28) claims 1-13; examples 27,33,34 ---	1-13
Y	EP 0 921 116 A (HOFFMANN LA ROCHE) 9 June 1999 (1999-06-09) abstract; claims 1-9 ---	1-13
Y	LUTZ WEBER ET AL.: "Optimierung der biologischen Aktivität von kombinatorischen Verbindungsbibliotheken durch einen genetischen Algorithmus" ANGEWANDTE CHEMIE, vol. 107, no. 20, 1995, pages 2452-2454, XP002238358 VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM., DE ISSN: 0044-8249 the whole document ---	1-13
A	WO 00 40548 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 July 2000 (2000-07-13) abstract; claim 1 ---	1-13
A	WO 01 14320 A (CAPPI MICHAEL ;FUCHS THILO (DE); ILLGEN KATRIN (DE); MORPHOCHEM AG) 1 March 2001 (2001-03-01) abstract; claims 1-15 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/01012

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **1-13 (all partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see supplemental sheet FURTHER INDICATIONS
PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-13 (all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/01012

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-13 (all in part)

compounds of Formula (I) wherein X is NR⁷, O, S, S(O)₂, CH₂ or CHMe and their use for inhibiting factor Xa.

2. Claims 1-8, 10-13 (all in part)

compounds of Formula (I) wherein X is -S(O₂)NH- or -P(O₂)NH- and their use for inhibiting factor Xa.

3. Claims 1-8, 10-13 (all in part)

preparation of compounds of Formula (I) wherein X is -C(O= and their use for inhibiting factor Xa.

Continuation of I.2

Claims: 1-13 (all in part)

The current Claims 1-13 relate to a disproportionately large number of possible compounds or uses, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds of the first invention according to Formula (I) wherein for the speculative expressions

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/01012

such as heteroalkyl, heteroaralkyl, etc., the substituents R1-R6 are defined as specified on pages 7-10 of the description and in the examples.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01012

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02057236	A	25-07-2002	DE 10102322 A1 WO 02057236 A1	25-07-2002 25-07-2002
WO 0170678	A	27-09-2001	DE 10014645 A1 CA 2403500 A1 WO 0170678 A2 EP 1268413 A2	27-09-2001 18-09-2002 27-09-2001 02-01-2003
WO 0162717	A	30-08-2001	DE 10008329 A1 AU 5466101 A BR 0108607 A CA 2399018 A1 CN 1404467 T CZ 20022783 A3 WO 0162717 A1 EP 1257530 A1 HU 0300008 A2 JP 2003524651 T NO 20023998 A SK 11992002 A3 US 2003135055 A1	30-08-2001 03-09-2001 19-11-2002 30-08-2001 19-03-2003 13-11-2002 30-08-2001 20-11-2002 28-06-2003 19-08-2003 22-08-2002 09-01-2003 17-07-2003
EP 1078917	A	28-02-2001	AU 2300699 A EP 1078917 A1 US 6358960 B1 WO 9941231 A1 ZA 9901273 A	30-08-1999 28-02-2001 19-03-2002 19-08-1999 25-08-1999
EP 0921116	A	09-06-1999	EP 0921116 A1 AT 243192 T AU 739769 B2 AU 9521098 A BR 9805320 A CN 1224714 A ,B CZ 9803969 A3 DE 59808751 D1 HR 980614 A1 HU 9802808 A2 JP 3236267 B2 JP 11246507 A NO 985646 A NZ 333126 A PL 330104 A1 TR 9802513 A2 US 6140353 A ZA 9811077 A RU 2202539 C2	09-06-1999 15-07-2003 18-10-2001 24-06-1999 11-04-2000 04-08-1999 17-11-1999 24-07-2003 31-08-1999 28-06-1999 10-12-2001 14-09-1999 07-06-1999 23-06-2000 07-06-1999 21-06-1999 31-10-2000 04-06-1999 20-04-2003
WO 0040548	A	13-07-2000	EP 1022268 A1 AU 2285700 A BR 9916733 A CA 2358581 A1 CN 1332723 T CZ 20012378 A3 WO 0040548 A1 EP 1150946 A1 HU 0202647 A2 JP 2002534408 T	26-07-2000 24-07-2000 25-09-2001 13-07-2000 23-01-2002 12-09-2001 13-07-2000 07-11-2001 28-11-2002 15-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0040548 A		NO 20013141 A TR 200101980 T2 ZA 200104772 A	03-08-2001 22-04-2002 13-05-2002
WO 0114320 A	01-03-2001	DE 19939910 A1 AU 6572900 A CA 2381096 A1 WO 0114320 A1 EP 1206444 A1 JP 2003507450 T US 2002137687 A1	01-03-2001 19-03-2001 01-03-2001 01-03-2001 22-05-2002 25-02-2003 26-09-2002